Aus der Chirurgischen Klinik A
und Poliklinik der Universität Düsseldorf

Direktor : Prof. Dr. K. Kremer

DIE MALIGNITÄTSRATE SZINTIGRAPHISCH KALTER SCHILDDRÜSENKNOTEN UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER ASPIRATIONSZYTOLOGIE

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

NORBERT HÜLSMANN

1981

1982

Aus der Chirurgischen Klinik A
und Poliklinik der Universität Düsseldorf

Direktor : Prof. Dr. K. Kremer

DIE MALIGNITÄTSRATE SZINTIGRAPHISCH KALTER SCHILDDRÜSENKNOTEN UNTER BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER ASPIRATIONSZYTOLOGIE

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
Der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von

NORBERT HÜLSMANN

1981

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan	Referent
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf	gez.: Prof.Dr. U.Schacht
	Korreferent
gez.: Prof.Dr. M.Straßburg	gez.: Prof.Dr. J.Herrmann

Inhaltsverzeichnis

A. Einleitung

B. Präoperative Strumadiagnostik

a) Anamnese

b) Palpationsbefund

c) Röntgenuntersuchung

d) Szintigraphie

e) Aspirationspunktion

Einteilung der Malignome

C. Krankengut und Ergebnisse

. Aussagefähigkeit zytologischer Befunde

. Eigene Gruppeneinteilung und ihre zytologischen Befunde

. Eigene Ergebnisse

D. Diskussion

E. Zusammenfassung

F. Literaturhinweise

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538101_0044

A. Einleitung

In der täglichen Schilddrüsendiagnostik treten szintigraphisch kalte Knoten häufig auf. Von besonderem Interesse ist dabei die Malignitätsrate dieser kalten Knoten, da fast alle schilddrüsenspezifische Malignome in szintigraphisch kalten Knoten angetroffen werden, während speichernde Bezirke eine wesentlich geringere Malignomhäufigkeit besitzen. Die Schilddrüsenmalignome selbst sind seltene Erkrankungen. Unter einer Million Menschen erkranken in einem Jahr 20 Personen an einer Struma maligna und vier Personen sterben an den Folgen dieser Krankheit. Das Schilddrüsenmalignom findet trotzdem eine hohe Beachtung, da das Vorkommen der Struma nodosa in der Bevölkerung häufig ist und ca. 1 - 3 % der Fälle mit einer Struma nodosa maligne entarten können. In den drei Krebsregistern der Bundesrepublik Deutschland liegt die Häufigkeit des Schilddrüsenmalignoms bei 2,4 (47), 3,04 (33) und 3,15 (44) pro 100.000 Einwohner/Jahr. Das Hamburger Krebsregister (33) zeigt, daß die Malignomerkrankungen langsam zunehmen, das Schilddrüsenmalignom jedoch signifikant häufiger.

In der vorliegenden Arbeit soll auf die Diagnostik des Schilddrüsenkarzinoms eingegangen werden. Es wird dabei ein Vergleich zwischen

der präoperativ gestellten Diagnose und dem operativen Befund angestellt. Anhand 1553 retrospektiv untersuchter Krankengeschichten soll die Möglichkeit zur Diagnose eines Schilddrüsenkarzinoms mit Hilfe der Szintigraphie und der Feinnadelbiopsie dargestellt werden. Besondere Berücksichtigung finden dabei die szintigraphisch kalten Knoten, die eine erhöhte Malignitätsrate aufweisen. Das Material stammt von Patienten der Chirurgischen Klinik A und Poliklinik der Universität Düsseldorf, die in einem Zeitraum von fünf Jahren (1975 - 1979) wegen Schilddrüsenerkrankungen operiert wurden.

B. Die präoperative Strumadiagnostik

a. Anamnese

Eine klinische Differenzierung maligner oder benigner Schilddrüsentumoren ist vor allem im Frühstadium schwierig, denn meistens wird die Diagnose eines Schilddrüsenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium gestellt.

Die Prognose des Schilddrüsenkarzinoms hängt nicht nur vom histologischen Typ sondern auch vom Stadium, in dem es entdeckt und behandelt wird, ab (21, 22, 38, 46, 50). Deshalb ist die Früherkennung mitentscheidend für den Patienten. Bei den in der Tabelle 1 genannten Symptomen handelt es sich meist um Spätsymptome (21).

Tab. 1: Spätsymptome der Struma maligna (21)

1. Derbe, höckerige, unverschiebliche Struma
2. Fixierte Haut
3. Zervikale und/oder supraklavikuläre Lymphknoten
4. Heiserkeit (Rekurrensparese)
5. Hornerscher Symptomenkomplex
6. Hals-,Ohren-,Hinterhauptschmerzen
7. Stridor
8. Schluckbeschwerden
9. Einflußstauung

Von anamnestischem Interesse ist vor allem, wie lange der Schilddrüsenknoten schon besteht und ob er langsam oder schnell an Größe zugenommen hat. Ein schon über Jahre nachweisbarer, in seiner Größe unveränderter Knoten spricht gegen ein Karzinom, während ein schnell wachsender Knoten solitär oder innerhalb einer Knotenstruma dringend auf ein Karzinom verdächtig ist (42).
Eine mit Schmerzen verbundene plötzliche Größenzunahme spricht eher für eine Blutung in einem Adenom als für eine Thyreoiditis oder ein Neoplasma (42). Eine Überfunktion der Schilddrüse spricht eher gegen als für ein Neoplasma, jedoch schließt eine Hyperthyreose ein Malignom nicht aus.

b. Palpationsbefund

Palpatorisch fällt bei einem Struma-maligna-Knoten die harte und derbe Konsistenz des Knotens auf. Papilläre Schilddrüsenkarzinome sind jedoch häufig von einer Zyste begleitet; diese Knoten treten dann als relativ weiche Knoten in Erscheinung. Wichtiger als die Konsistenz eines Knotens scheint die Frage, ob eine Struma uninodosa oder multinodosa vorliegt. Ein Solitärknoten, vor allem bei Jugendlichen, ist eher malignomverdächtig als eine Struma multinodosa. Ebenso sprechen schlechte Verschieblichkeit und das Auftreten von regionären Lymphknoten für ein Neoplasma.

c. Röntgenuntersuchung

Die Röntgenuntersuchung hat nur eine begrenzte Aussagekraft bei malignen Schilddrüsentumoren. Zur Aufklärung retrosternal gelegener kalter Knoten hat sie eine gewisse Bedeutung. Ebenso kann sie zur Aufdeckung von Verdrängungs- und Einengungserscheinungen der Trachea beitragen (15).

d. Szintigraphie

Die szintigraphische Darstellung der Schilddrüse gehört zu den wichtigsten Untersuchungsverfahren, da mit ihr die zeichnerische Darstellung der Aktivitätsverteilung der Schilddrüse vorgenommen wird. Die Szintigraphie ist bei jeder Schilddrüsenvergrößerung indiziert, vor allem bei knotigen Veränderungen. Selbst bei Jugendlichen kann nur dann auf eine Szintigraphie verzichtet werden, wenn die Vergrößerung nur gering ist und wenn keine knotige Veränderung vorliegt (26). Je nach Morphologie und Funktionszustand des Parenchyms ist mit Hilfe der ^{99}Tc bzw. anderer Radionuklide (^{123}, ^{125}, ^{131}J) eine unterschiedliche Speicherintensität festzustellen. Jede Inhomogenität muß den Verdacht auf einen malignen Prozeß wecken, zumal dann, wenn sich ein Knoten mit verminderter Speicherung feststellen läßt. Die verminderte Speicherung in einem Knoten

gibt noch keine Auskünfte über die Ursache der Funktionsminderung. Die folgende Tabelle soll mögliche Ursachen für eine Aktivitätsminderung verdeutlichen.

Tab. 2: Pathologisch-anatomisches Substrat szintigraphisch diagnostizierter Aktivitätsminderungen (4, 12)

1. Benigne Veränderungen
   a) funktionell vermindert aktive Adenome
   b) regressive (degenerative) Veränderungen wie Zysten, Blutungen, Fibrosierungen, Hyalinisierungen, Verkalkungen
   c) Schilddrüsenentzündungen
2. Maligne Veränderungen
   a) Malignome der Schilddrüse
   b) Metastasen in der Schilddrüse
   c) von Strumaknoten nicht zu unterscheidende Lymphome mit Lymphknotenmetastasen, Systemerkrankungen wie Morbus Hodgkin

Die Karzinomhäufigkeit kalter Knoten wird in der neueren Literatur mit 2 - 22 % angegeben (2, 6, 11, 13, 32, 45, 48), wobei solitäre kalte Knoten eine erhöhte Malignitätsrate aufweisen.

Verdächtig sind jedoch nicht nur die intrathyreoideal, sondern auch die extra- und parathyreoideal gelegenen kalten Knoten, auch wenn ein Zusammenhang mit der Schilddrüse primär nicht unbedingt ersichtlich ist.

e. Aspirationspunktion

Technik der Feinnadelbiopsie

Der Patient soll bei der Punktion mit leicht überstrecktem Kopf liegen oder seltener auch sitzen. Eine Lokalanästhesie ist bei Verwendung von dünnen Kanülen (Nr. 12 oder 14) nicht notwendig. Zur Punktion wird eine 10 ml oder 20 ml Rekordspritze mit einem arretierbaren Kolben benutzt. Der Untersucher steht am Kopfende und fixiert den Knoten mit einer Hand. Durch Schluckenlassen wird die richtige Lage der Punktionskanüle überprüft. Anschließend wird unter gleichzeitiger Aspiration das zu punktierende Gewebe in mehreren Richtungen ypsilonförmig durchfahren. Ist der Kolben arretiert, entsteht ein Unterdruck in der Spritze, so daß Material aus dem punktierten Gewebe aspiriert werden kann (56).

Von vielen Autoren wird für den luftgetrockneten Ausstrich die panoptische Färbung nach Pappenheim als die geeignete Färbung für die zytologische Auswertung angesehen (10, 12, 30, 58). Sie gibt ebenso Auskunft über Größe, Form und Feinstruktur thyreoidealer Zellen und Zellkerne wie über die Anwesenheit von Fremdzellen, Blutzellen, Makrophagen oder Zelldetritus. Für die Schilddrüsenzytologie bringt die Färbung nach Papanicolaou keine wesentlichen Vorteile gegenüber der Färbung nach Pappenheim.

Komplikationen der Feinnadelbiopsie

Mit Komplikationen muß bei der Feinnadelbiopsie nur sehr selten gerechnet werden.

Trotz der reichlichen Versorgung der Schilddrüse mit Blutgefäßen sind Nachblutungen kaum zu erwarten; vor allem dann nicht, wenn nur sehr feine Punktionsnadeln verwendet werden und nach Beendigung der Punktion die Punktionsstelle mit einem Mulltupfer durch leichten Druck komprimiert wird.

Entzündungen aufgrund einer Punktion treten praktisch nie auf.

Auch die Gefahr der Verbreitung von Malignomzellen durch die Punktion ist angesichts der feinen Punktionsnadeln zu vernachlässigen. Diese Möglichkeit ist von einigen Autoren beschrieben worden, jedoch geschah diese Verstreuung von Tumorgewebe in die Nachbarschaft vor allem bei Verwendung dicker Punktionsnadeln (3, 18).

Indikation zur Schilddrüsenaspirationspunktion

Der szintigraphisch kalte Bezirk eines Schilddrüsenszintigramms ist die wichtigste Indikation zur Aspirationspunktion (9, 28). Häufig entspricht ein kalter Bezirk eines Schilddrüsenszintigramms einem palpablen Knoten.

Jeder Knoten für sich, vor allem wenn er von derber oder harter Konsistenz ist, indiziert schon eine Aspirationspunktion mit anschließender zytologischer Auswertung (36).
Warme oder heiße Bezirke sind im Gegensatz zu kalten Bezirken selten Anlaß zur Punktion.

Kontraindikationen

Bei Patienten, die an einer Hämoblastose leiden, besteht eine absolute Kontraindikation zur Schilddrüsenaspirationspunktion. Auch bei Patienten, die mit einem Antikoagulantium oder mit Medikamenten, die gerinnungshemmend sind, behandelt werden, sollte von einer Punktion Abstand genommen werden (55).

Morphologie der malignen Schilddrüsentumoren

Tab. 3: Pathologisch-histologische Klassifizierung der Schilddrüsengeschwülste (W H O, 1974)

1) EPITHELIALE TUMOREN

A. Benigne epitheliale Tumoren
   a) follikuläre Adenome
   b) andere

B. Maligne epitheliale Tumoren
   a) follikuläre Karzinome
   b) papilläre Karzinome
   c) Plasterzellkarzinome
   d) undifferenzierte (anaplastische) Karzinome
      . Spindelzelltyp
      . Riesenzelltyp
      . kleinzelliger Typ
   e) medulläre Karzinome

2) NICHT-EPITHELIALE TUMOREN

A. Benigne nicht-epitheliale Tumoren

B. Maligne nicht-epitheliale Tumoren
   a) Fibrosarkom
   b) andere

3) BESONDERE TUMOREN
   a) Karzinomsarkom

b) malignes Hämangioendotheliom
c) maligne Lymphome
d) Teratome

4) SEKUNDÄRE (METASTATISCHE) TUMOREN

5) UNKLASSIFIZIERBARE TUMOREN

6) TUMORARTIGE SCHILDDRÜSENVERÄNDERUNGEN

Die deskriptive histologische WHO-Einteilung der Schilddrüsengeschwülste ist der Klassifikation der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (37) und der in den USA gebräuchlichen Einteilung (43) sehr ähnlich, unterscheidet sich aber von traditionellen Einteilungen (54).

Als follikuläre Karzinome werden diejenigen malignen epithelialen Tumoren bezeichnet, die in unterschiedlichen Differenzierungsgraden follikulär aufgebaut sind. Die hellzelligen bzw. hypernephroiden sowie die aus den oxyphilen Hürthle-Zellen bzw. Onkozyten aufgebauten Karzinome gelten als Spielarten des follikulären Karzinoms.

Jeglicher Hinweis auf papilläre Strukturen bei einem differenzierten Adenokarzinom deutet auf ein papilläres Karzinom hin,

auch wenn der Tumor teilweise oder überwiegend follikulär aufgebaut ist. Charakteristisch für die papillären Karzinome sind die sogenannten "Milchglas (ground glas)-Kerne", die jedoch nicht pathognomonisch für das papilläre Karzinom sind (43). In bis zu 40 % der Fälle sind geschichtete Kalkkonkremente, sogenannte Psammonkörper, nachgewiesen worden.

Plattenepithelkarzinome (Pflasterzellkarzinome) sind sehr selten und müssen differentialdiagnostisch abgegrenzt werden gegenüber Plattenepithelkarzinomen aus Trachea und Oesophagus, die in die Schilddrüse eingebrochen sind.

Undifferenzierte maligne epitheliale Tumoren zeigen einen aggressiven Charakter. Sie besitzen meist spindel-, riesen- oder kleinzellige Anteile.

Das medulläre Karzinom nimmt eine Sonderstellung unter den Schilddrüsenkarzinomen ein. Es leitet sich nicht wie die übrigen Schilddrüsenkarzinome von den Thyreozyten ab, sondern von den parafollikulären Thyreocalcitonin-produzierenden C-Zellen, die als Bestandteile des APUD-Zellsystems (APUD steht für: Amine content; Amine precursor-uptake; Aminoacid-decarboxylase) angesehen werden (19).

Nichtepitheliale primäre Schilddrüsengeschwülste sind seltene Erkrankungen der Schilddrüse.

Fibrosarkome werden gelegentlich beobachtet, ebenso Hämangioendotheliome. Häufiger tritt das maligne Lymphom auf, das sowohl primär in der Schilddrüse entstehen kann, als auch sekundär beim systemisierten malignen Lymphom in der Schilddrüse auftaucht.

Metastasen anderer Organtumoren werden durch die starke Vaskularisation der Schilddrüse begünstigt. Am häufigsten finden sich Metastasen des malignen Melanoms, des Bronchialkarzinoms, des Mammakarzinoms und des hypernephroiden Nierenkarzinoms in der Schilddrüse.

Ausbreitung, Metastasierung und Häufigkeit

Die gut differenzierten Karzinome werden häufig makroskopisch als umschriebene Knoten in der Schilddrüse angetroffen.

Die Metastasierung erfolgt bei den papillären Karzinomen überwiegend über die regionären Lymphknoten, wobei sie verstärkt auf die kontralaterale Seite hin metastasieren.
Bei den follikulären Karzinomen überwiegt die hämatogene Ausbreitung. Undifferenzierte Karzinome zeigen eine solche Aggressivität, daß sie meist schon bei der Diagnosestellung diffus in die Umgebung infiltriert sind.

Am häufigsten werden papilläre Karzinome angetroffen. Dabei ist zu berücksichtigen, daß in

Endemiegebieten die follikulären Karzinome überwiegen, diese jedoch nach entsprechender Jodsalzprophylaxe zugunsten der papillären Karzinome an Häufigkeit abnehmen.

Epidemiologie und Pathogenese

Als wesentliches Problem der Vor- und Risikoerkrankung der Struma maligna wird die thyreotrope Stimulation angesehen. Vor allem ein Malignomrezidiv oder eine Metastasierung wird durch eine hypophysäre Thyreotropin-Sekretion ausgelöst oder zumindest begünstigt (27). Nach einer totalen Thyreoidektomie wegen eines Schilddrüsenkarzinoms wird mit Schilddrüsenhormon substituiert, um zum einen den Ausfall der endogenen Hormonproduktion auszugleichen und zum andern um die hypophysäre TSH-Sekretion (TSH = thyreostimulating hormone) zu blockieren(25).

Wird ein Patient mit Röntgenstrahlen behandelt, so ist eine kanzerogene Wirkung nicht auszuschließen. Sie tritt vor allem bei Jugendlichen auf, wenn bei diesen im Laufe ihrer Kindheit oder Adoleszenz eine Röntgenbestrahlung aufgrund eines vergrößerten Thymus oder Tumors im Kopf-Halsbereich durchgeführt worden ist. Die Bestrahlung wurde zum Teil auch bei benignen Veränderungen in der Halsregion in den späten 30er bis Ende der 50er Jahre in den USA durchgeführt (1).

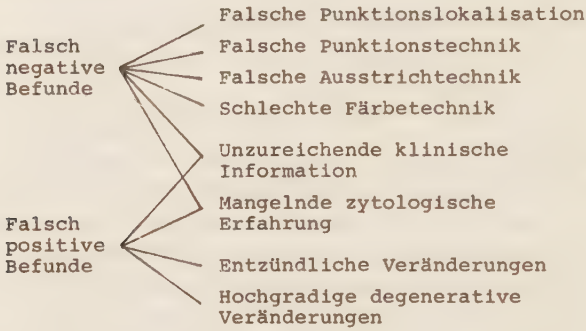
C. Krankengut und Ergebnisse

Die Aussagefähigkeit zytologischer Befunde

Der Zytologe kann mit Hilfe eines Ausstrichpräparates einzeln liegende Zellen hinsichtlich ihrer Form, Größe und Kern-Plasma-Relation untersuchen. Anhand dieser Untersuchungen ist die Einordnung unter bestimmte Merkmale möglich. Die Beurteilung der Schilddrüsenpunktate bezieht sich auf schilddrüsenspezifische Elemente (Kolloid, Thyreozyten, Onkozyten) sowie auf schilddrüsenunspezifische Zellen (Zellen des peripheren Blutes, des lymphatischen Gewebes und des retikulohistiozytären Gewebes) und auf den Nachweis von Tumorzellen. Aus dem zytologischen Befund thyreoidaler Zellen kann kein Rückschluß auf die Funktion der Schilddrüse gezogen werden.

Der Zytologe hat jedoch im Gegensatz zum Histologen keine Möglichkeit, eine räumliche Beziehung der Gewebeanteile zueinander aufzustellen. Er kann nur aus der Beschreibung einzelner Zellen Hinweise für die Diagnostik der Schilddrüsenerkrankungen liefern. Diese fehlende räumliche Beziehung ist das entscheidende Kriterium, das die Zytologie von der Histologie unterscheidet.

Tab. 4: Fehlerquellen der Feinnadelpunktion (57)



Es gibt auch kein eindeutiges Kriterium, das eine Zelle als bösartig charakterisiert, so daß es zum Teil schwierig ist, die Grenze zwischen gutartigen und bösartigen Veränderungen zu ziehen. Die Erfahrung des Zytologen ist für die richtige Einordnung des Punktates von großer Bedeutung.

Eine eindeutige Nomenklatur erlaubt es auch, die Befundungen verschiedener Untersucher miteinander zu vergleichen. Meiner eigenen Einteilung liegt die Einteilung der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (37) zugrunde, wobei ich die Gruppen 3 - 5 zur Gruppe 3 zusammengefaßt habe.

Einteilung der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie

Gruppe 1	unauffällige, normale Zellen Thyreozyten
Gruppe 2	von der Norm abweichendes Zellbild, Makrophagen, degenerative Veränderungen, Entzündungszellen
Gruppe 3	zweifelhaft abnorme Zellen, Zellanomalien, Kerngrößenvariabilität
Gruppe 4	erhebliche Zellatyien, Verdacht auf Malignität
Gruppe 5	"positiv": massive Zellatypien, eindeutige Tumorzellen

Eigene Einteilung

Gruppe 1	normale Thyreozyten
Gruppe 2	zystisch-regressive, entzündliche Veränderungen
Gruppe 3	Verdacht auf Malignität

Nicht berücksichtigt in dieser Einteilung werden dabei Fälle, bei denen eine zytologische Diagnose nicht gestellt werden konnte. Die Ursachen für das Vorliegen eines nicht verwertbaren Materials kann z.B. in der Punktion einer Zyste bestehen. Im Ausstrich eines solchen Punktates kann kolloidales Material enthalten sein, das jedoch keine thyreoidalen Zellen enthält. Ebenso können Blutbeimengungen, Hyalinisierung und

Fibrosierung der Schilddrüse eine Auswertung erschweren oder unmöglich machen. In all diesen Fällen sollte eine Wiederholung der Punktion angestrebt werden, um beurteilungsfähiges Material zu gewinnen. Präparate, bei denen eine zytologische Zuordnung nicht möglich war, habe ich im folgenden nicht mehr aufgeführt, weil sie für die Aussagefähigkeit der Aspirationspunktion keine Bedeutung haben.

Der Gruppeneinteilung der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie (37) für die Punktionsergebnisse liegt eine Unterteilung in Anlehnung an Papanicolaou zugrunde. Für den Kliniker ist die Unterteilung in die Gruppen 3, 4 und 5 nicht von Bedeutung, da sie alle einen Verdacht auf Malignität aussprechen und differentialdiagnostisch weiter abgeklärt werden sollten. Auch bei Zellatypien sollte sofort eine histologische Abklärung erfolgen.
Ich habe deshalb die Gruppen 3 - 5 in meiner Einteilung zur Gruppe 3 zusammengefaßt.
In vielen Fällen war es retrospektiv aus den Krankenakten auch nicht mehr möglich, eine genaue Einteilung in die Gruppe 3 - 5 vorzunehmen, da nur die Beschreibung der Zellen mit dem Vermerk "malignomverdächtig" durchgeführt worden ist, nicht aber eine

Einteilung nach Papanicolaou. Die Aspirationspunktionen wurden nicht nur an der Universität Düsseldorf durchgeführt, sondern auch an anderen Instituten aus dem Einzugsbereich der Universität Düsseldorf.

Verschiedene Autoren versuchen anhand des zytologischen Präparates nicht nur die Diagnose: "malignomverdächtige Zellen" zu stellen, sondern auch eine differenzierte Aussage zur Charakterisierung des Tumors zu machen (7, 17, 39, 41, 57). So beschreiben DROESE und Mitarbeiter (7), daß follikuläre Karzinome zellreich, kolloidarm oder kolloidfrei sind und einen follikelähnlichen Aufbau zeigen. Des weiteren schreiben sie, daß papilläre Karzinome Zellen mit scharfen Zytoplasmagrenzen enthalten.

Diese Differenzierung des zytologischen Materials wird an der Universität Düsseldorf nur äußerst selten vorgenommen. Die Erfahrung hat gezeigt, daß die Beurteilung des entnommenen Materials an nur wenigen zur Verfügung stehenden Zellen nicht eindeutig vorgenommen werden kann. Die histologische Klärung des Operationsmaterials liefert dagegen eine wesentlich bessere und zuverlässigere Aussage zur

genauen Differenzierung der einzelnen Karzinomarten.

Eigene Gruppeneinteilung und ihre zytologischen Befunde

Im folgenden werden kurz die Kriterien dargestellt, die die Einteilung der Punktate in bestimmte Gruppen ermöglichen sollen. Die Punktionen selbst sind hauptsächlich an kalten Knoten vorgenommen worden.

Entzündliche Veränderungen der Schilddrüse wurden dabei nicht gesondert angeführt, da sie im Zusammenhang dieser Arbeit nur als Zufallsbefunde aufgetreten sind.

In die Gruppe 1 werden alle Punktate eingeordnet, in denen normale Thyreozyten aus gesundem Schilddrüsengewebe zu erkennen sind. Der normale Thyreozyt entstammt dem Follikelepithel der Schilddrüse. Das Zytoplasma ist undeutlich begrenzt und häufig nicht zu erkennen, manchmal umschließt es mehrere Zellkerne. Die Kerne der Thyreozyten sind rund oder oval und unterschiedlich groß. Das Chromatin ist dicht; Nukleolen sind nicht erkennbar. Teilweise findet man einige wenige Vakuolen.

In die Gruppe 2 werden alle Präparate eingeordnet, in denen zystisch-regressive Veränderungen bzw. entzündliche Veränderungen vorliegen.

Bei zystisch-regressiven Veränderungen liegen die thyreoidalen Zellen einzeln oder in kleinen Gruppen. Durch teilweise Erschöpfung der Schilddrüse, z.B. bei Fortdauer des Joddefizits, das zur Entwicklung einer Struma geführt hat, treten hyperplastische Follikelgruppen auf. Diese Follikelgruppen bedingen die Entwicklung einer Struma nodosa mit degenerativen Veränderungen. Im Thyreozytenverband finden sich eingestreut Schilddrüsenmakrophagen, die als Leitzellen für zystische Veränderungen gelten (57).

Meistens sind die Zellgrenzen scharf konturiert. Die Zellen sind meist etwas größer als normale Thyreozyten. Die Zellkerne können zentral wie auch randständig liegen, sie sind rund oder leicht oval.
Schilddrüsenentzündungen lassen sich in akute, subakute und chronische Formen unterteilen, die diffus oder lokal begrenzt auftreten können (24). Das Charakteristikum akuter und subakuter Entzündungen sind Granulozyteninfiltrationen und Epithelnekrosen mit zahlreichen freien Phagozyten und Makrophagen. Im späteren Stadium kommt eine Lymphozyteninfiltration hinzu.

Zur Gruppe 3 gehören alle Schilddrüsenaspirationspunktate, in deren Ausstrich atypische Zellen gefunden werden, die also malignomverdächtig sind.
Die veränderte Zytomorphologie kann Folge einer radiologischen oder medikamentösen Vorbehandlung sein. Solche Atypien sind möglich nach Radiojodtherapien, eine Behandlung mit antithyreoidalen Substanzen, nach einer Röntgenbestrahlung der Halsregion (etwa bei bösartigen Lymphknotenveränderungen) und nach Einnahme bestimmter schilddrüsenunspezifischer Medikamente (5, 16, 20, 23).
Auffallend sind die vielgestaltigen Zellkerne und das grobschollige Zytoplasma.
Ähnlich den oben erwähnten Abweichungen ist auch das Bild bei Zellen eines malignen Schilddrüsenprozesses. Es gibt jedoch bis heute kein zytomorphologisches Kriterium, das die Malignität einer Zelle beweisen könnte. Anhand der folgenden Tabelle möchte ich einige Kriterien aufführen, die immer wieder bei Malignomen beschrieben werden.

Tab. 5: Zytologische Charakteristika der Zellen maligner Tumoren (55)

K e r n	Cytoplasma
anisomorph	Verschiebung der Kern-Plasma-
anisometrisch	Relation zugunsten des Kerns
hyper-/hypochromatisch	Verlust der Polarität
verdichtete Kernmembran	geringe Differenzierung
schollige Chromozentren	wenig Zellorganellen
vergrößerte Nukleolen	verformt
vermehrte normale Mitosen	unschaft begrenzt
atypische Mitosen	Verhornung
Aneuploidie	Kannibalismus (sog.Vogelauge)
eigene Stemline	
variabler DNS-Gehalt	
mehrere z.T. verschieden	
große Kerne in einer Zelle	Zellpopulation
Mikronuclei	Polymorphie
Protrusionen	Verbandbildung

Je mehr von den genannten Atypien im Ausstrichpräparat eines Schilddrüsenpunktates gefunden werden, desto dringender wird der Verdacht auf eine maligne Entartung (55).Die Präparate bösartiger Schilddrüsentumoren besitzen häufig eine ungewöhnliche Zell- bzw. Zellkerndichte. Die Kerne sind traubenförmig übereinander gelagert. Diese im anglo-amerikanischen Sprachraum auch als nuclear crowding bezeichnete

Erscheinung hat ihre Ursache in den zugunsten der Kerne verschobenen Kern-Plasma-Relation. Als wichtiges Malignitätskriterium dient ferner der Kernpleomorphismus. In ein und demselben Ausstrich können runde, ovale, polygonale, eingebuchtete oder segmentierte Kerne zu sehen sein, die sich in ihrer Größe sehr unterscheiden können.

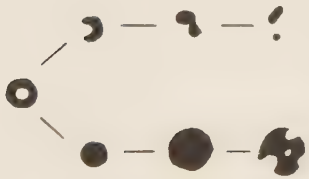
Ein vermehrtes Auftreten von Mitosen und besonders abnorme Mitosefiguren mit Abweichungen von Chromosomenzahl und -form sind malignomverdächtig. Auffallend sind auch große und mehrfach vorkommende Nukleolen im Kern. In maligne entarteten Zellen kommen Kernkörperchen oft besonders deutlich zur Darstellung, die im Verhältnis zur Kerngröße sehr groß sein können (9, 51). Bei der Färbung nach Pappenheim und Giemsa deutet eine fleckförmige Hyperchromasie schon auf eine verdächtige Chromatinstruktur hin (53).

Tab. 6: Schematische Darstellung der verschiedenen Nukleolentypen (52)

Oben: regressive Formen bei Hemmung der RNS Synthese

Unten: die für die intensive RNS-Synthese charakteristische Formen -

ganz rechts: ein für ein Karzinom gewöhnlicher Befund



Eigene Ergebnisse

In einem Zeitraum von 5 Jahren (1975 - 1979) wurden anhand von Krankengeschichten 1553 Patienten erfaßt, die in der Chirurgischen Klinik A der Universität Düsseldorf aufgrund einer Schilddrüsenerkrankung operiert wurden. Von besonderem Interesse war dabei, die Malignitätsrate szintigraphisch kalter Knoten zu ermitteln und einen Vergleich zwischen präoperativ durch Aspirationspunktion gewonnenen Zytologieergebnissen und den postoperativen Histologiebefunden herzustellen.

Von den 1553 Patienten zeigte sich bei 837 (53.9 %) ein kalter Bezirk im Szintigramm.

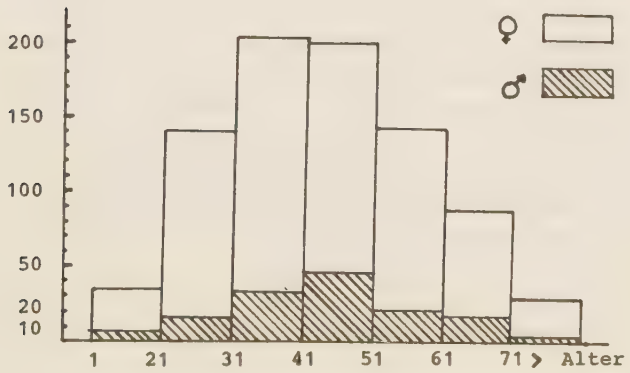
Aus der Tabelle 7a wird ersichtlich, daß die meisten Patienten mit szintigraphisch kalten Knoten in der Altersgruppe zwischen 31 und 50 Jahren angesiedelt sind (n = 403). Auch in den beiden Altersklassen zwischen 21 und 30 Jahren und zwischen 51 und 60 Jahren ist die Anzahl der Patienten mit szintigraphisch kalten Knoten noch sehr hoch (n = 283). Die Anzahl nimmt bei den jungen Patienten - zwischen 1 und 20 Jahren - und bei älteren Patienten ab. Von den 837, bei denen ein szintigraphisch kalter Knoten festgestellt worden war, waren 145 Patienten männlichen Geschlechts. Das entsprach einem Verhältnis

von ungefähr 1:6 männlicher zu weiblicher Patienten. Dieses Verhältnis ist in nahezu allen Altersgruppen identisch (Tab. 7b).

Tab. 7a: Altersverteilung von 837 Patienten mit szintigraphisch kalten Knoten

Alter	Anzahl	davon männliche Patienten
1 - 20	35	6
21 - 30	141	15
31 - 40	202	37
41 - 50	201	45
51 - 60	142	21
61 - 70	86	16
71 u. m.	30	5
Gesamt	837	145

Tab. 7b: Alters- und Geschlechtsverteilung von 837 Patienten mit szintigraphisch kalten Knoten



Bei den 1553 untersuchten Fällen wurden 117 maligne Schilddrüsentumoren diagnostiziert; das entsprach einem Anteil von 7.5 % maligner Tumoren am beobachteten Krankengut. Dabei fällt auf, daß die meisten Malignome bei Patienten im Alter zwischen 31 und 60 auftreten (insgesamt ungefähr 50 % der Fälle : n = 62). Im höheren Alter nehmen die absoluten Zahlen wieder ab. Im jugendlichen Alter bis zu 20 Jahren sind in diesem Krankengut nur zwei Fälle diagnostiziert worden (Tab. 8a). Das Geschlechtsverhältnis liegt bei 1:6 zugunsten der weiblichen Patienten (Tab. 8b).

Vergleicht man jedoch die Anzahl der Malignome bei szintigraphisch kalten Knoten in bezug auf das Alter, so nimmt der Anteil der Malignome mit steigendem Alter zu (Tab. 9a). Dies wird besonders anhand der prozentualen Verteilung erkenntlich (Tab. 9b). Während im Altersintervall zwischen 1 und 20 Jahren die Malignitätsrate szintigraphisch kalter Knoten bei 5.7 % liegt, so liegt die Prozentzahl in den mittleren Altersgruppen bei 7.5 % - 8.9 % und steigt in den höheren Altersgruppen auf über 10 % an (11.6 % bzw. 13.4 % bei den 51 bis 60 bzw. 61 bis 70 Jährigen). Auffallend ist besonders der hohe Prozentsatz von 33.3 % in der Altersgruppe der über 71 Jährigen.

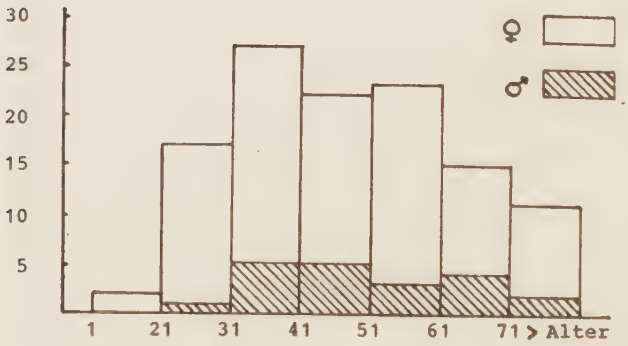
Unter 117 Patienten mit einer malignen Struma war bei 86 Fällen ein kalter Bezirk im Szintigramm festgestellt worden (= 73.5 %).
Die restlichen Fälle gliedern sich wie folgt auf:

. bei 14 Patienten war keine Szintigraphie durchgeführt worden
. bei 8 Patienten wurde ein heißer Knoten dargestellt
. bei 7 Patienten war eine diffuse bzw. unregelmäßige Speicherung ohne Knoten zu sehen
. bei 2 Patienten war szintigraphisch eine normale Speicherung zu sehen

Tab. 8a: Altersverteilung von 117 Patienten mit malignen Schilddrüsentumoren

Alter	Anzahl	davon männliche Patienten
1 - 20	2	-
21 - 30	17	1
31 - 40	27	5
41 - 50	22	5
51 - 60	23	3
61 - 70	15	4
71 u. m.	11	2
Gesamt	117	20

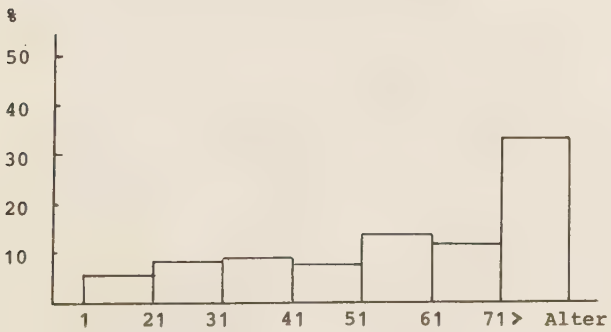
Tab. 8b: Alters- und Geschlechtsverteilung von 117 Patienten mit malignen Schilddrüsentumoren



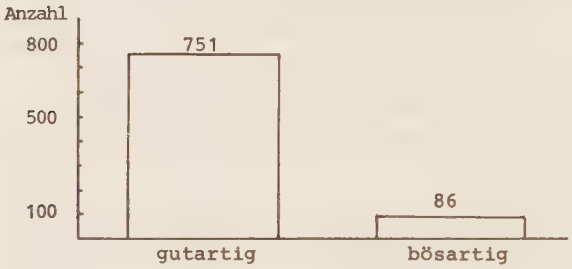
Tab. 9a: Prozentualer Anteil der Malignome bei szintigraphisch kalten Knoten in Abhängigkeit vom Alter

Altersverteilung	Anzahl szint. kalter Knoten	Anzahl d. Malignome b.szint. kalten Knoten	%
1 - 20	35	2	5.7
21 - 30	141	12	8.5
31 - 40	202	18	8.9
41 - 50	201	15	7.5
51 - 60	142	19	13.4
61 - 70	86	10	11.6
71 u. m.	30	10	33.3
Gesamt	837	86	10.3

Tab. 9b: Prozentuale Verteilung von Malignomen bei 837 Patienten mit szintigraphisch kalten Knoten in den einzelnen Altersgruppen

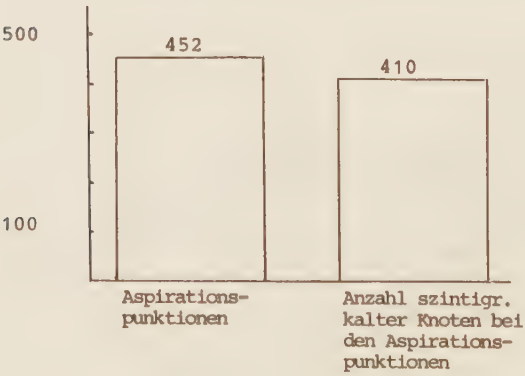


Tab. 10: Anzahl der histologisch gutartigen und bösartigen kalten Knoten



Insgesamt waren 751 der 837 szintigraphisch kalten Knoten histologisch als gutartig erkannt worden (= 89.7 %), während 86 szintigraphisch kalte Knoten histologisch als bösartig einzustufen waren (= 10.3 %, Tab. 10).

Tab. 11: Anzahl der szintigraphisch kalten Knoten bei insgesamt 452 durchgeführten Aspirationspunktionen



Insgesamt wurden bei 452 Patienten eine Aspirationspunktion durchgeführt; das entsprach einem Anteil von 29.1 % der insgesamt 1553 untersuchten Schilddrüsenkranken. Bei 410 Aspirationspunktionen wurde die Punktion dabei in einem szintigraphisch kalten Knoten durchgeführt, d.h. in 90.7 % wurden kalte Knoten punktiert (Tab. 11). Bei 35 der insgesamt 452 Aspirationspunktionen (= 7.7 %) konnte das Ausstrichpräparat nicht beurteilt werden, weil kein verwertbares Material punktiert werden konnte. Im folgenden gehe ich auf die 417 zytologisch ausgewerteten Aspirationspunktionen näher ein.

Tab. 12: Vergleich des zytologischen Befundes der Aspirationspunktion mit dem Ergebnis des histologisch aufbereiteten Operationsmaterials

(Einteilung: Gruppe 1 - 3, s.Seite 17 Kapitel: Aussagefähigkeit zytologischer Befunde)

Gruppe	Zytologie	Histologie	
		gutartig	bösartig
1	56	54	2
2	174	167	7
3	187	162	25
Gesamt	417	383	34

Tab. 13: Vergleiche der gutartigen bzw. malignitätsverdächtigen Zytologiebefunde mit den Histologiebefunden

Zytologie	Histologie	
	gutartig	bösartig
gutartig (Gruppe 1-2) n=230	221 (96.1 %)	9 (3.9 %)
malignitätsverdächtig (Gruppe 3) n=187	162 (86.6 %)	25 (13.4 %)

187 Fälle wurden nach dem zytologischen Befund der Gruppe 3 zugeordnet, d.h. es bestand ein Verdacht auf Malignität (Tab. 12). Bei 162 Patienten (86.6 %) bestätigte sich dieser Verdacht aufgrund des histologischen Befundes später nicht, während bei 25 Patienten (13.4 %) der zytologische mit dem histologischen Befund übereinstimmte (Tab. 13). Es wurden folglich 86.6 % falsch positive Ergebnisse festgestellt. 230 Fälle wurden den Gruppen 1 und 2 zugeordnet; es bestand zytologisch kein Verdacht auf Malignität (Tab. 12). Bei 9 Patienten (3.9 %) stellte sich histologisch ein Malignom heraus, während bei 221 Patienten (96.1 %) sich der zytologische Befund bestätigte (Tab. 13).
Es sind somit 3.9 % falsch negative Ergebnisse aufgetreten.

Tab. 14: Vergleich der Ergebnisse von 417 Aspirationspunktionen mit dem histologischen Ergebnis

Übereinstimmendes Ergebnis	246	59 %
Nicht übereinstimmendes Ergebnis	171	41 %
Gesamt	417	100 %

Beim Vergleich der Ergebnisse von 417 Aspirationspunktaten mit den histologischen OP-Befunden wurden in 246 Fällen (59 %) ein übereinstimmendes Ergebnis festgestellt. In 171 Fällen war das Ergebnis nicht übereinstimmend (41 %, Tab. 14).

Bei 117 Schilddrüsenmalignomen wurde in insgesamt 34 Fällen eine zytologische Untersuchung durchgeführt (= 29.1 %). Bei 32 Patienten wurde die Aspirationspunktion in kalten Bereichen vorgenommen, während bei zwei Patienten keine Szintigraphie durchgeführt worden ist (Tab. 15).

Tab. 15: Zytologie und Szintigraphie bei 34 malignen Tumoren

Gruppe	Zytologie	Szintigraphie kalter Knoten	keine Szintigraphie
1	2	2	-
2	7	7	-
3	25	23	2
Gesamt	34	32	2

Bei 83 Patienten mit einem malignen Schilddrüsentumor ist jedoch keine Aspirationspunktion durchgeführt worden. Bei 71 Patienten wurde eine Szintigraphie durchgeführt, davon zeigten 54 Patienten einen szintigraphisch kalten Bereich, 9 einen szintigraphisch warmen Bereich, 6 Patienten zeigten eine diffuse Speicherung, während bei 2 Patienten eine normale szintigraphische Speicherung gefunden worden ist. Bei 12 Patienten mit einem malignen Tumor wurde weder eine Aspirationspunktion noch eine Szintigraphie durchgeführt.

Tab. 16: Aufschlüsselung der malignomverdächtigen Punktionszytologie nach ihren Histologiebefunden (187 Fälle)

(Onkozytome und Ephithelatypien werden wie Karzinome eingestuft)

Aspirationspunktion	Histologiebefund	Anzahl	%
Verdacht auf Malignität	Struma nodosa colloides	111	(59.4)
"	Adenom	18	(9.6)
"	Struma nodosa	14	(7.5)
"	Thyreoiditis	11	(5.9)
"	Zyste	7	(3.7)
"	Struma diffusa	1	(0.5)
"	Carcinom	12	(6.4)
"	Onkozytom	8	(4.3)
"	Epithelatypien	3	(1.6)
"	Metastase eines verhornend. Plattenepithel-Ca	1	(0.5)
"	malignes Lymphom	1	(0.5)
		n = 187	(100.0)

Aufgrund des zytologischen Befundes mußte bei 187 Fällen der Verdacht auf Malignität ausgesprochen werden. Die histologischen Untersuchungen ergaben, daß es sich in 111 Fällen (59.4 %), also in den meisten Fällen, um eine Struma nodosa colloides handelte. 18mal wurde ein Adenom diagnostiziert (9.6 %), während 14mal eine Struma nodosa festgestellt worden war (7.5 %). Des weiteren wurden 11mal eine Thyreoiditis (5.9 %), 7mal eine Zyste (3.7 %) und einmal eine Struma diffusa (0.5 %)als malignomverdächtig angesehen. 12 Karzinome wurden in der Punktionszytologie als maligne erkannt (6.4 %). Acht Patienten zeigten ein Onkozytom (4.3 %), während bei drei Patienten Epithelatypien diagnostiziert wurden (1.6 %). In je einem Fall wurde in der Schilddrüse ein malignes Lymphom und eine Metastase eines verhornenden Plattenepithel-Karzinoms dargestellt (0.5 %), welches die Metastase eines Bronchialkarzinoms war (Tab. 16).

Tab. 17: Aufschlüsselung der nicht malignomverdächtigen Punktionszytologie zur Histologie (230 Fälle)

Aspirationspunktion	Histologiebefund	Anzahl	%
Gutartig	Struma nodosa colloides	162	(70.4)
"	Adenom	17	(7.4)
"	Zyste	15	(6.5)
"	Struma nodosa	13	(5.7)
"	Thyreoiditis	8	(3.5)
"	Struma diffusa	6	(2.6)
"	Carcinom	5	(2.2)
"	Onkozytom	2	(0.9)
"	Epithelatypien	2	(0.9)
		n=230	(100.0)

In 162 Fällen, bei denen im zytologischen Ergebnis die Gutartigkeit der Veränderung festgestellt worden war, lag eine Struma nodosa colloides als Ursache zugrunde (70.4 %). 17mal lag ein Adenom vor (7.4 %), 15mal eine Zyste (6.5 %); 13mal wurde eine Struma nodosa diagnostiziert (5.7 %), während 8 Patienten das Bild einer Thyreoiditis zeigten (3.5 %) und 6 weitere Patienten das Bild einer Struma diffusa (2.6 %).

Insgesamt wurde 9mal ein falsch negatives Ergebnis geliefert. Bei fünf Patienten wurde später histologisch ein Karzinom entdeckt (2.2 %), zwei Patienten zeigten ein Onkozytom (0.9 %) und zwei weitere besaßen Epithelatypien (0.9 %, Tab. 17).

Tab. 18: Vergleich des Histologiebefundes mit dem Ergebnis der Aspirationspunktion bei Karzinomen, bei denen eine Zytologie durchgeführt worden ist

Histologiebefund	Zytologiebefund	
	gutartig	bösartig
folliculäres Ca.	2	4
foll.Ca/pap. Ca.	-	4
foll.Ca/Onkozytom	1	-
papilläres Ca.	1	3
undifferenziertes riesenzelliges Ca.	1	1
Epithelatypien	2	3
Onkozytom	2	8
malignes Lymphom	-	1
Metastase e.verh. Plattenepithel-Ca. (Bronchial-Ca.)	-	1
	n = 9	n = 25

Tab. 19: Aufteilung der Karzinome, bei denen keine Punktion durchgeführt worden ist

Histologiebefund	Anzahl
Onkozytom	35
Follikuläres Karzinom	17
Epithelatypien	8
Papilläres Karzinom	6
Foll. Karz. / Pap. Karz.	4
Anaplastisches riesenzelliges Karzinom	4
Foll. Karz. / Onkozytom	2
Metastasen (von Schilddrüsenkarzinomen nach totaler Strumektomie)	2
Medulläres Karzinom	1
Undifferenziertes Karzinom	1
Metastasen eines hellzelligen Mammakarzinoms	1
Metastasen eines immunoblastischen Sarkoms	1
Malignes Lymphom	1
	83

Vergleicht man die Histologiebefunde bei 34 Karzinomen mit den Ergebnissen der Aspirationspunktion, so wurden bei sechs follikulären Karzinomen vier malignitätsverdächtige und zwei gutartige Befunde erhoben. Bei vier papillären Karzinomen wurden drei als bösartig und eines als gutartig angesehen. Als malignomverdächtig wurden die vier Fälle angesehen, bei denen eine Mischform zwischen einem follikulären und einem papillären Karzinom bestand. Von fünf Epithelatypien wurden drei als malignomverdächtig und zwei als gutartig eingestuft, und von zehn Onkozytomen wurden acht als malignitätsverdächtig und zwei als gutartig dargestellt. Einmal als gutartig und einmal als bösartig wurde ein undifferenziertes riesenzelliges Karzinom zytologisch beschrieben. Einmal wurde eine Mischform zwischen einem follikulären Karzinom und einem Onkozytom als gutartig und je ein malignes Lymphom und eine Metastase eines verhornenden Plattenepithel-Karzinoms wurden zytologisch als bösartig diagnostiziert (Tab. 18).

Bei den 83 Karzinomen, bei denen keine Zytologie durchgeführt worden war, zeigten die meisten Patienten histologisch den Typ eines Onkozytoms, nämlich 35 Patienten. In 17 Fällen wurde ein follikuläres Karzinom diagnostiziert.

Die weiteren Fälle verteilten sich:
8mal wurden Epithelatypien beschrieben,
5mal papilläre Karzinome, jeweils 4mal ein anaplastisches riesenzelliges Karzinom und eine Mischform zwischen einem follikulären und papillären Karzinom, jeweils 2mal Metastasen eines Schilddrüsenkarzinoms nach totaler Strumektomie und eine Mischform zwischen einem follikulären Karzinom und einem Onkozytom, jeweils einmal ein medulläres Karzinom, ein undifferenziertes Karzinom, Metastasen eines hellzelligen Mammakarzinoms, Metastasen eines immunoblastischen Karzinoms und ein malignes Lymphom (Tab. 19).

Von den 117 Patienten, bei denen ein maligner Tumor diagnostiziert worden war, wurde bei 48 Patienten eine beiderseitige Thyreoidektomie als Operationsverfahren angewandt. Bei 27 Patienten wurde eine subtotale Strumaresektion durchgeführt. Als weitere Operationsverfahren kamen zur Anwendung: 12mal die Enukleation des Tumors, 11mal eine einseitige Thyreoidektomie kombiniert mit einer subtotalen Strumaresektion der anderen Seite, 9mal die Hemithyreoidektomie, jeweils 3mal eine Keilresektion und eine Nachresektion bei einem lokalen Rezidiv, 2mal die alleinige Tracheotomie und jeweils 1mal eine Tumorverkleinerung und eine Parotisexstirpation neben einer Ekukleation (Tab. 20).

Tab. 20: Operationsverfahren bei malignen Schilddrüsentumoren

Operationsverfahren	Anzahl
Thyreoidektomie, beidseitig	48
Strumaresektion	27
Enukleation	12
Einseitige Thyreoidektomie kombiniert mit subtotaler Strumaresektion	11
Hemithyreoidektomie	9
Keilresektion	3
Metastasenentfernung nach totaler Thyreoidektomie	3
Tracheotomie (alleinige)	2
Tumorverkleinerung	1
Parotisexstirpation und Enukleation	1
	117

D. Diskussion

Die Fragestellung dieser Arbeit ist, anhand eines umfangreichen Krankengutes aus der Chirurgischen Klinik A der Universität Düsseldorf die Malignitätsrate szintigraphisch kalter Knoten aufzuzeigen. Mitberücksichtigt wird die Aussagefähigkeit der Schilddrüsenaspirationszytologie hinsichtlich der Struma maligna für die tägliche Schilddrüsendiagnostik. Insgesamt wurden 1553 Fälle retrospektiv untersucht.

Szintigraphisch kalte Bezirke sind Schilddrüsengewebeanteile, die nach Applikation eines Radionuklids nicht am Radionuklidstoffwechsel teilnehmen und kein Radiojod speichern. Diese nicht speichernden kalten Knoten gelten als potentiell maligne, der Verdacht muß so lange aufrecht erhalten bleiben, bis die Gutartigkeit bewiesen ist. Kalten Knoten in Schilddrüsenszintigrammen können Zysten, degenerative Veränderungen, entzündliche Veränderungen, Malignome oder Metastasen extrathyreoidaler Tumoren zugrunde liegen.

Insgesamt wurden szintigraphisch 837 kalte Knoten dargestellt. Bei 86 szintigraphisch kalten Knoten wurde durch die histologische Untersuchung ein Malignom festgestellt.

Dies entspricht einer Malignitätsrate von 10.3 % der szintigraphisch kalten Knoten. In der neueren Literatur werden Prozentzahlen zwischen 1.1 % und 22.5 % angegeben (6, 11, 32, 35, 48, 49, 53). Diese erheblichen Abweichungen bei der Malignitätsrate erklären sich aus der unterschiedlichen Beurteilung und Behandlung kalter Knoten. Bei chirurgischen Eingriffen werden alle szintigraphisch kalten Knoten histologisch untersucht. Beim internistischen Krankengut liegt die Malignitätsrate meist niedriger, da der Endokrinologe nicht alle szintigraphisch kalten Knoten histologisch abklären läßt.

Auch die Frage, ob man sich auf multinodöse oder uninodöse kalte Knoten bezieht, spielt für die Malignitätsrate eine Rolle (49). Dabei ist die Malignitätsrate bei solitär auftretenden kalten Schilddrüsenknoten höher als bei multipel auftretenden kalten Schilddrüsenknoten. Zu berücksichtigen ist ferner, daß das Alter entscheidend für die Malignitätsrate kalter Knoten ist. Mit zunehmendem Alter nimmt der Anteil der Malignome bei szintigraphisch kalten Knoten zu: 33 % der über 70 Jährigen, über 10 % bei den über 51 Jährigen, jedoch nur 5.7 % bei den Jugendlichen zwischen 1 und 20 Jahren.

Die Szintigraphie deckt präoperativ nur begrenzt Schilddrüsenmalignome auf (49). Palpation und Szintigraphie lassen keine Rückschlüsse auf die Feinmorphologie der Schilddrüse zu (45). Daher müssen andere Untersuchungsmethoden zur Erfassung von Schilddrüsenmalignomen mitberücksichtigt werden. Eine Methode ist dabei die Aspirationspunktion. Die Feinnadelpunktion ist neben der Krankenvorgeschichte, dem Palpationsbefund und der szintigraphischen Darstellung der Schilddrüse von großer Wichtigkeit. Die Aspirationspunktion ist eine risikoarme Maßnahme, die für den Patienten wenig Belastung darstellt.

Ein weiterer Vorteil liegt darin, daß sie ambulant durchgeführt werden kann. Komplikationen sind kaum zu erwarten, wenn man berücksichtigt, daß bei Patienten mit einer hämorrhagischer Diathese eine absolute Kontraindikation besteht. Metastasen aufgrund von Tumorzellverschleppung sind bei der Feinnadelaspirationspunktion bisher nicht beschrieben worden. Die Hauptindikation für die Aspirationspunktion ist der szintigraphisch kalte Bezirk (8). Jeder szintigraphisch kalte Bezirk stellt eine Indikation zur Aspirationspunktion dar. Sie kann zur präoperativen Erfassung einer Struma maligna herangezogen werden (28).

Andererseits kann durch sie eine gewisse Operationsselektion durchgeführt werden, da nicht jeder szintigraphisch kalte Knoten histologisch abgeklärt werden muß. So können manchen Patienten unnötige operative Eingriffe erspart bleiben.

Zu berücksichtigen sind jedoch die Grenzen der Zytologie, da sie sich nur auf eine sehr geringe Menge aspirierten Materials aus dem Schilddrüsengewebe beschränkt und nur einzelne Zellen bzw. Zellkerne beurteilt werden können. Außerdem muß beachtet werden, daß es für die einzelne Zelle kein eindeutiges zytomorphologisches Malignitätskriterium gibt. Vielmehr wird der Malignitätsverdacht aufgrund verschiedener Veränderungen des Kerns und des Zytoplasmas gestellt; dabei wird der Verdacht umso dringender, je mehr Atypien im Ausstrichpräparat beschrieben werden. Weiterhin ist mit einer gewissen Rate von Fehlpunktionen zu rechnen, wobei das zu untersuchende Gewebe nicht mit der Nadel getroffen wird. Die Rate der Fehlpunktionen sinkt, wenn ein erfahrener Untersucher die Punktion durchführt, und er durch fächerförmige Durchmusterung des zu punktierenden Schilddrüsenareals bzw. durch mehrmalige Punktion ein möglichst großes Gebiet der Schilddrüse erfassen kann.

Der Anteil der nicht beurteilbaren Punktionen wird in der Literatur mit bis zu 17.5 % angegeben (6, 11, 32, 35). Zytologisch nicht zu beurteilen sind Punktionen, bei denen keine Differenzierung der Zellen vorgenommen werden kann. Ebenso wie die Punktion einer Zyste können Blutbeimengungen, Hyalinisierungen und Fibrosierungen der Schilddrüse eine Auswertung erschweren oder unmöglich machen.

Bei den 452 durchgeführten Aspirationspunktionen wurden 35 Fälle beschrieben, die zytologisch nicht beurteilbar waren. Dies entsprach einem Anteil von 7.7 %.

Bei den zu untersuchenden Fällen wurden die zytologischen Ergebnisse mit den histologischen Befunden verglichen und daraufhin untersucht, ob mit Hilfe der Schilddrüsenaspirationspunktion ein größerer Anteil der szintigraphisch kalten Knoten präoperativ auf ihre Dignität abgeklärt werden kann. Zu berücksichtigen ist jedoch, daß die Grenze zwischen Gutartigkeit und Bösartigkeit des Schilddrüsenaspirationspunktates zum Teil nur schwer zu erkennen ist (34).

Für den Zytologen ist es äußerst schwierig, bei den einzelnen Zellen, die er im Punktionsausstrich erkennen kann, eine Differenzierung

der einzelnen Tumortypen vorzunehmen. Diese Differenzierung ist auch nicht weiter nötig, da jeder malignitätsverdächtige Befund operiert und histologisch abgeklärt werden sollte. Deshalb wird in dieser Arbeit die Gruppeneinteilung in die Gruppen 1 bis 3 gewählt. In die Gruppe 1 fallen die Punktate, in denen normale Thyreozyten zu erkennen waren. In die Gruppe 2 fallen alle zystisch regressiven bzw. entzündlichen Veränderungen. In die Gruppe 3 wurden alle malignomverdächtigen Befunde eingeordnet (s. Seite 17ff).

Die Zellanomalien kommen gehäuft bei Malignomzellen vor. Es können jedoch auch bei Entzündungen Zellatypien vorliegen, so daß zytologisch der Verdacht auf Malignität entsteht. Bei dem untersuchten Krankengut wurden in 187 Fällen ein Verdacht auf Malignität ausgesprochen. Bei 11 Patienten stellte sich histologisch eine Thyreoiditis heraus (5.9 %). Im Krankengut von DROESE und KEMPKEN (6) wurde in 1.7 % der punktierten Knoten eine Thyreoiditis diagnostiziert.

Zellatypien kommen als Folge einer medikamentösen Vorbehandlung wegen einer Schilddrüsenerkrankung oder durch schilddrüsenunspezifische Medikamente vor. Hierbei liefert die Anamnese wichtige Hinweise. Auch Kernanomalien nach

Röntgenbestrahlung oder nach Radiojodbehandlung können malignitätsverdächtige Veränderungen vortäuschen. Schwierigkeiten bei der Diagnose atypischer Zellen machen auch follikuläre Adenome und follikuläre Karzinome, die beide gleichartige Bilder liefern (40). Sie können somit zytologisch nicht unterschieden werden. Jede onkozytäre Zellveränderung ist zytologisch primär als malignomverdächtig zu betrachten. Erst die anschließende histologische Untersuchung gibt die Gewißheit, ob es sich um ein Adenom oder ein Karzinom handelt. Ebenso werden in der vorliegenden Arbeit Epithelatypien den Malignomen zugerechnet.

Auch Zysten sollten möglichst zytologisch abgeklärt werden, da besonders das papilläre Karzinom zur Zystenbildung neigt. In der Literatur (6, 14, 32) werden in 16.2 % - 23.9 % der kalten Knoten Zysten beschrieben. In unserem Krankengut ist bei 25 der 452 zytologisch untersuchten Patienten eine Zyste entdeckt worden; das entsprach einem Anteil von 5.5 %, der somit erheblich niedriger liegt als in den beschriebenen Ergebnissen der Literatur.

Tab. 21: Anzahl der falsch positiven und falsch negativen Befunde bei 8 Untersuchungen verschiedener Autoren

Autor	falsch positiv	falsch negativ
DROESE u. KEMPKEN 1976 (6)	1.3 %	17.1 %
ZIEGLER u. Mitarbeiter 1972 (59)	7.3 %	9.1 %
JUNG 1978 (31)	33.6 %	4.8 %
HORSTER u. WILDMEISTER 1977 (29)	15.0 %	2.2 %
JUNGINGER u. Mitarbeiter 1973 (32)	2.9 %	1.5 %
GALVAN u. Mitarbeiter 1976 (14)	76.3 %	1.2 %
FROHWEIN 1975 (11)	25.3 %	0.3 %
eigene Ergebnisse	86.6 %	3.9 %

Für die Aussagefähigkeit der Aspirationspunktion ist der Anteil der falsch positiven und der falsch negativen Befunde von Bedeutung. Besonders berücksichtigt werden soll dabei der Anteil der falsch negativen Befunde, d.h. die Fälle, bei denen ein Schilddrüsenmalignom zytologisch nicht erkannt worden war. Der Anteil der falsch negativen Ergebnisse schwankt zwischen 0.1 % und 17.1 %, der Anteil der falsch positiven Ergebnisse zwischen 1.3 % und 33.6 % (Tab. 21). Im eigenen Untersuchungsmaterial war bei 187 Patienten zytologisch ein Verdacht auf Malignität ausgesprochen worden. Histologisch bestätigte sich dieser Verdacht bei 162 Patienten nicht. Das entsprach einem Anteil von 86.6 % falsch positiven Ergebnissen, bezogen auf die 187 malignitätsverdächtigen Fälle. Der Anteil der falsch positiven Ergebnisse verringert sich jedoch auf 38.8 %, bezogen auf die Gesamtzahl aller Aspirationsergebnisse (n = 417).

Dies erklärt zum Teil auch die weite Streubreite der Ergebnisse in Tab. 21. Hinzu kommt außerdem die Erfahrung des punktierenden Internisten und des auswertenden Zytologen. Auch das beeinflußt die Anzahl der falsch positiven Befunde.

Der Anteil der falsch negativen Ergebnisse lag bei 3.9 %, d.h. 9 Patienten, bei denen histologisch ein Malignom diagnostiziert worden war, waren zytologisch nicht in die Gruppe 3 eingeordent worden - sie waren demnach nicht als malignomverdächtig angesehen worden. Insgesamt wurde bei 230 Patienten zytologisch kein Malignomverdacht ausgesprochen. Somit ist das Risiko, daß ein Malignom nicht erkannt wird, mit ungefähr 4 % relativ groß. Dabei muß man berücksichtigen, daß in der täglichen Schilddrüsendiagnostik bei weitem nicht alle kalten Knoten operiert und deshalb auch nicht histologisch untersucht werden. Es ist daher damit zu rechnen, daß der Anteil der nicht erkannten Malignome eher noch höher ist.

Die 417 zytologischen Ergebnisse wurden mit den histologischen Ergebnissen verglichen. Das zytologische Material wurde als gutartig (Gruppe 1 und 2) und als malignomverdächtig (Gruppe 3) eingestuft. In 59 % stimmten die zytologischen mit den histologischen Ergebnissen überein, während in 41 % das histologische vom zytologischen Ergebnis abwich.

34 der 117 malignen Tumoren wurden zytologisch untersucht. Von diesen 34 bösartigen Tumoren waren 9 im zytologischen Präparat als gutartig

diagnostiziert worden (26.5 %). Somit lag die Treffsicherheit der Schilddrüsenaspirationspunktion bei 73.5 % hinsichtlich der Struma maligna, d.h. es wurden ungefähr 75 % der malignen Tumoren auch zytologisch richtig als maligner Tumor erkannt.

Die Feinnadelpunktion stellt eine schnelle und risikolose Untersuchungsmethode dar. Sie ist daher bei tastbaren Veränderungen der Schilddrüse indiziert und vor allem zur weiteren Abklärung szintigraphisch kalter Knoten. Gerade die Differenzierung dieser kalten Knoten wäre für die Schilddrüsendiagnostik von besonderer Bedeutung, da diese kalten Bezirke eine erhöhte Malignitätsrate aufweisen. Die Aspirationspunktion könnte zur Frühdiagnose eines malignen Tumors beitragen. Es gibt jedoch - wie oben schon erwähnt - eine Reihe von Fehlerquellen, die die Aussagekraft der Aspirationspunktion schmälern. So ist ein relativ hoher Anteil aus verschiedenen Gründen nicht zur zytologischen Abklärung verwertbar.
Eine weitere Schwierigkeit liegt in der Erkennung der malignen Tumorzellen. Die Übergänge von gutartigen zu bösartigen Veränderungen sind fließend. Die Erkennung einzelner Tumortypen ist schwierig, weil nur einzelne

Zellen zur Beurteilung gelangen. Zellatypien und Zellanomalien können auch aufgrund einer thyreostatischen Therapie bzw. nach Radiojod- oder Röntgenbestrahlung auftreten. Durch diese Schwierigkeiten muß eine hohe Zahl nicht erkannter Schilddrüsenkarzinome hingenommen werden. Der Stellenwert der Zytodiagnostik liegt also in einer Orientierungsuntersuchung, die die Indikation zur Operation in Zusammenhang mit den anderen Untersuchungen stellen soll. Jeder verdächtige und zytologisch positive Befund muß histologisch abgeklärt werden. Ebenso ist eine histologische Untersuchung bei klinischem Verdacht, dem zytologisch negative Befunde zugrunde liegen, indiziert. Die Aspirationspunktion stellt somit ein Verfahren dar, das neben der klinischen Befunderhebung und der Szintigraphie mit zur Operationsindikation herangezogen werden sollte. So kann in Endemiegebieten im Rahmen von Reihenuntersuchungen der Anteil der Operationen gesenkt werden. Gleichzeitig sollte die Aspirationspunktion nicht überbewertet und nur im Zusammenhang mit anderen diagnostischen Verfahren gesehen werden.

E. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit versucht, einen Beitrag zur Bedeutung und Problematik der Zytodiagnostik szintigraphisch kalter Knoten zu leisten. Es wurden in einem Zeitraum von fünf Jahren (1975 - 1979) 1553 Patienten beobachtet, die in der Chirurgischen Klinik A und Poliklinik der Universität Düsseldorf aufgrund einer Schilddrüsenerkrankung operiert wurden. 837 Patienten zeigten einen kalten Bezirk im Szintigramm (53.9 %). 86 von diesen 837 Patienten besaßen einen malignen Schilddrüsentumor (10.3 %). In 117 Fällen wurde ein maligner Schilddrüsentumor diagnostiziert; dies entsprach einem Anteil von 7.5 % maligner Tumoren am beobachteten Krankengut.

Es wurden insgesamt 417 zytologische Untersuchungen durchgeführt, die mit den histologischen Ergebnissen verglichen worden sind. Dabei wurde das Material in gutartig (Gruppe 1 und 2) und malignitätsverdächtig (Gruppe 3) eingeteilt.

In 187 Fällen wurde der Verdacht auf Malignität ausgesprochen, der sich bei 162 Patienten nicht bestätigte. Es wurden folglich 86.6 % falsch positive Ergebnisse erstellt. Von 230 Patienten, bei denen zytologisch die

Gutartigkeit des Tumors diagnostiziert worden war, wurde bei 9 Patienten histologisch ein Malignom festgestellt, d.h. es traten 3.9 % falsch negative Ergebnisse auf.

Eine Übereinstimmung zwischen zytologischem und histologischem Ergebnis wurde in 59 % erzielt und in 41 % waren die Ergebnisse nicht übereinstimmend.

Insgesamt wurden 34 der 117 malignen Tumoren zytologisch untersucht. Von diesen 34 bösartigen Tumoren waren 9 im zytologischen Präparat als gutartig diagnostiziert worden (26.5 %). Die Treffsicherheit der Schilddrüsenaspirationspunktionen hinsichtlich der Struma maligna lag somit bei 73.5 %.

Aufgrund einer Reihe von Fehlerquellen wird die Aussagekraft der Aspirationspunktion geschmälert. Schwierigkeiten ergeben sich daraus, daß nur einzelne Zellen zur Beurteilung kommen, im Gegensatz zur histologischen Beurteilung, bei der Zellverbände im ganzen beurteilt werden können. Der Stellenwert der Zytodiagnostik liegt folglich in einer Orientierungsuntersuchung, die die Indikation zur Operation im Zusammenhang mit anderen Untersuchungsmethoden stellen soll.

F. Literaturhinweise

1 Arnold, J.
Pinsky, S.
Ryo, U.Y.
Frohman, L.
Colman, M.
Arnold, M.
Stachura, M.
Favus, M.
Schneider, A.

^{99}Tc-Pertechnetate Thyroid Scintigraphy in Patients Predisposed to Thyroid Neoplasm by Prior Radiotherapy to the Head and Neck

Radiology 115, 635-57 (1975)

2 Börner, W.
Lautsch, M.
Moll, E.
Romen, W.

Die diagnostische Bedeutung des "kalten Knoten" im Schilddrüsenszintigramm

Med. Welt 16, 892-97 (1965)

3 Crile, G.

The Danger of Surgical Dissimination of Papillary Carcinoma of the Thyroid

Surg Gynec. Obstet. 102, 161-63 (1956)

4 Dabels, J.
Schulz, K.
Pietsch, P.
Sievers, P.
Konrad, H.

Die Stellung der Nadelbiopsie mit nachfolgender zytomorphologischer Untersuchung in der Schilddrüsendiagnostik

Z. ges. inn. Med. 26, 783-86 (1971)

5 Doniach, J.
Sharpey-Shafer, E.P.

Effect of 2-Thiouracil on the Histology of the Normal Human Thyroid

Endocrinology 5, 131-35 (1947)

6 Droese, M.
Kempken, K.

Die Feinnadelpunktion in der Schilddrüsendiagnostik

Med. Klin. 71, 229-34 (1976)

7 Droese, M.
Schauer, A.
Emrich, D.

Punktionszytologie der Schilddrüse

Deutsches Ärzteblatt 26, 1739-44 (1976)

8 Frahm, H.
Dammann, W.

Vergleich zwischen zytologischen Beurteilungen von Schilddrüsenaspirationspunktaten und Radiojoddiagnostik sowie histologischen Befunden bei verschiedenen Schilddrüsenerkrankungen

Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med.78, 277-79 (1972)

9 Frahm, H.
Smejkal,V.
Schulz, F.

The Nucleoli in Human Thyroid Cells

Helvetia Med. Akta 35, 158-67 (1969-70)

10 Frahm, H.
Smejkal,V.
Schumacher, P.

Grundlagen der Schilddrüsenzytologie

Med. Welt 22, 746-49 (1971)

11 Frohwein, V.

Differenzialdiagnose des kalten Schilddrüsenknotens mit der Feinnadelbiopsie

Intern.Praxis 15, 75-94 (1975)

12 Galvan, G.
Feinnadelpunktion und Zytodiagnostik kalter Strumaknoten in Struma-endemiegebieten
Dtsch.med.Wschr. 95 (32), 1631-35 (1970)

13 Galvan G., Pohl, G.B.
Feinnadelpunktion und zytologische Auswertung bei 2523 kalten Strumaknoten
Dtsch.med.Wschr. 98, 2107-110 (1973)

14 Galvan, G. Pohl, G.B. Skerbisch, J.
Feinnadelpunktion "kalter" Strumaknoten bei 4555 Patienten eines Strumaendemiegebietes
Schweiz.med.Wschr. 106, 1247-51 (1976)

15 Garbsch, H.
Kritische Betrachtungen über die Möglichkeiten der röntgenologischen Schilddrüsendiagnostik
Wien.klin.Wschr. 75, 785-87 (1963)

16 Hamilton, R.R.
Effect of PAS on the Thyroid gland
Brit.Med.J. 1, 29-31 (1953)

17 Hauptmann, E. Crepinko, I. Papic, Z. Scrabalo, Z.
Punktionszytologie der Schilddrüse: Funktionsdiagnostik
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med.78, 249-53 (1972)

18 Hazard, J.B.
Barrett, D.L.
Needlebiopsy of the Thyroid Gland
Surg.Gynec.Obstet. 122, 1053-65 (1966)

19 Hazard, J.B.
Hawk, W.A.
Crile, G. jr.
Medullary Solid Carcinoma of the Thyroid; a Clinico Pathological Entity
J. Clin.Endocr. 19, 152 (1952)

20 Hedinger, C.
Normale und pathologische Anatomie der Schilddrüse
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 66, 13-29 (1960)

21 Heinze, H.G.
Pichlmaier, H.
Diagnostik und Therapie der Struma maligna
Internist 13, 148-58 (1973)

22 Heisen, E.
Strötgen, M.W.
Kaufmann, H.
Ergebnisse der postoperativen Strahlenbehandlung maligner Schilddrüsentumoren
Strahlentherapie 143, 593-601 (1972)

23 Herrmann, E.
Die Bedeutung fortgesetzter Thiouracilmedikation für die Proliferation des Schilddrüsengewebes
Schweiz.Med.Wschr.81, 1097-99 (1951)

24 Herrmann, J. Diagnostik und Therapie der Schilddrüsenentzündung
Therapiewoche 27, 4724-31 (1977)

25 Herrmann, J. Schilddrüsenhormone
Med. Klinik 73, 1122-28 (1978)

26 Herrmann, J. Krüskemper, H.L. Rationelle Schilddrüsendiagnostik
Dtsch.Med.Wschr. 102, 1136 (1977)

27 Horster, F.A. Schilddrüsenkrankheiten Diagnose und Therapie in der Praxis
Dtsch.Ärzte-Verlag (1977)

28 Horster, F.A. Diagnostik und Therapie der blanden Struma
Therapiewoche 27, 4681-84 (1977)

29 Horster, F.A. Wildmeister, W. Zytologie bei Schilddrüsenkarzinom
Therapiewoche 27, 18-23 (1977)

30 Janik, J. Die Zytologie der Schilddrüse in der Diagnostik sogen."kalter Knoten" in:
Schleusener, H. und Weinheimer, B.: Schilddrüse 1973 G.Thieme,Stuttgart 1974, 76-86

31 Jung, J. Die zytologische Untersuchung bei Schilddrüsenerkrankungen
Therapiewoche 28, 5068-77 (1978)

32 Junginger,T.H. Finsterer, H. Pichlmaier,H. Punktionsdiagnostik von Schilddrüsenerkrankungen
Münch.Med.Wschr. 115, 306-10 (1973)

33 Keding, G. Wagner, G. Hamburger Krebsdokumentation 1956-1974 Krebsregister der Gesundheitsbehörde beim Statistischen Landesamt der Freien und Hansestadt Hamburg 1975

34 Kessler, F.J. Krankheiten der Schilddrüse in:
Hornbostel, H.,Kaufmann, W., Siegenthaler, W.:
Innere Medizin in Praxis und Klinik
G.Thieme Stuttgart 1973, 417-45

35 Kirstaedter,H. Engel, W. Gehrmann, C. Zytodiagnostik kalter Schilddrüsenknoten
Verh.Dtsch.Ges.Inn.Med. 76, 492-95 (1970)

36 Klein, E. Die Schilddrüse
Springer, Berlin - Heidelberg - New York 1969

37 Klein, E.
Kracht, J.
Krüskemper, K.L.
Reinwein, D.
Scriba, P.C.

Klassifikation der Schilddrüsenkrankheiten

Dtsch.Med.Wschr.98, 2249-51 (1973)

38 Ladurner, D.
Riccabana, D.

Prognose und therapeutische Möglichkeiten bei malignen Strumen

Int. Konf. Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenfunktionsstörungen Hombug/Saar 21.-24.11.1973 67-72 (1973)

39 Ljungberg, O.

Cytologic Diagnosis of Medullary Carcinoma of the Thyroid Gland

Acta Cytol. 16, 253-55 (1972)

40 Löhrs, U.

Die pathologische Anatomie der Struma maligna

Chirurg 47, 413-21 (1976)

41 Löwhagen, T.
Sprenger, E.

Die punktionszytologische Differentialdiagnostik des tastbaren Knotens in der Schilddrüse

Verh.Dtsch.Ges.Path. 57, 155-59 (1973)

42 Mattes, P.
Kampshoff, E.

Klinik des Schilddrüsenkarzinoms

Therapiewoche 27, 30-33 (1977)

43 Meissner, W.A.
Warren, S.
Tumors of the Thyroid Gland
Armed Forces Institute of Pathology
Washington 1969

44 Neumann, G.
Krebsregister Baden-Württemberg 1974
Landesverband Baden-Württemberg zur Erforschung und Bekämpfung des Krebses e.V.

45 Pörtener, J.
Ungeheuer, E.
Über die Häufigkeit der Struma maligna bei szintigraphisch kalten Knoten und ihre therapeutische Konsequenz
Med.Welt 18, 1302-04 (1967)

46 Russel, M.A.
Gilbert, E.F.
Jaeschke, W.F.
Prognostic Features of Thyroid Cancer
Cancer 36, 553-59 (1975)

47 Saarländische Krebsdokumentation 1972-1974
Einzelschriften zur Statistik des Saarlandes Nr.51
Hrsg.: Statistisches Amt des Saarlandes 1976

48 Sailer, R.
Florack, G.
Treffsicherheit der Schilddrüsenaspirationspunktion
Med. Welt 30, 1760-62 (1979)

49 Schacht, U.
Mannfeld, U.

Über szintigraphisch kalte Knoten und die maligne Struma

Dtsch.Med.Wschr. 29, 1521-23 (1970)

50 Shands, W.C.
Gaitling, R.R.

Cancer of the Thyroid

Ann.Surg.171, 735-45 (1970)

51 Smejkal, V.

Der Wert der zytologischen Untersuchung in der Schilddrüsendiagnostik

in: Schleusener, H. und Weinheimer, B.
Schilddrüse 1973
G. Thieme Stuttgart 1974
70-76

52 Smejkal, V.
Smejkalova, E.
Schulz, F.

Über die Bedeutung der zytologischen Untersuchung für die Diagnostik bei Schilddrüsenmalignomen

Endokrinologie Bd. 65, Heft 3, 348-53 (1975)

53 Söderström, N.

Fine Needle Aspiration Biopsy by Almquist and Wiksell

Sweden (1966)

54 Walthard, B.

Die Schilddrüse

in: Spezielle Pathologie
Hrsg.: Doerr,Seifert, Uehlinger
Berlin - Heidelberg - New York, Springer 1969

55 Wildmeister, W. Zytodiagnostik der Schilddrüse - Beitrag der Feinnadelbiopsie zur Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen
Schattauer Stuttgart - New York 1977

56 Wildmeister, W.
Hermann, J.
Horster, F.A.
Krüskemper, H.L. Erfahrungen bei 1390 Schilddrüsenaspirationspunktionen ("kalte Knoten")
Deutscher Krebskongreß 1974 : 88

57 Wohlenberg, H. Stellenwert der Feinnadelbiopsie in der Schilddrüsendiagnostik
Therapiewoche 27, 4669-78 (1977)

58 Wohlenberg, H.
Pfannenstiel, P. Feinnadelbiopsie bei szintigraphisch kalten Schilddrüsenknoten
in: Schleusener, H. und Weinheimer, B. Schilddrüse 1973 G.Thieme Stuttgart 1974,87-89

59 Ziegler, H.
Leitz, K.H.
Atay, Z.
Zeidler, M. Möglichkeiten und Grenzen der diagnostischen Schilddrüsenpunktion
Langenbecks Arch.Chir.Suppl. Chir.Forum 1972 : 195

Herrn Professor Dr. U. Schacht

danke ich für die Überlassung

des Themas dieser Arbeit sowie

für die zahlreichen Hinweise und

Anregungen bei ihrer Ausführung.

Lebenslauf

Am 4. 8. 1957 bin ich als Sohn des Oberamtsrates Oskar Hülsmann und seiner Ehefrau Ilse, geborene Götzinger, in Düsseldorf geboren.
Ostern 1964 bin ich in die evangelische Volksschule Düsseldorf-Gerresheim eingeschult worden.
Nach vier Schuljahren wechselte ich im September 1967 zum Städtischen Gymnasium Gerresheim, an dem ich im Juni 1976 das Abitur ablegte.

Im Oktober 1976 immatrikulierte ich mich an der Universität Düsseldorf im Fach Humanmedizin.
Im August 1978 legte ich die Ärztliche Vorprüfung und im August 1979 den Ersten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab.

Zur Zeit bin ich im 10. Semester und bereite mich auf den Zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung vor.